



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA

Facultad de Ciencias Químicas

Elaboración de Repelentes a base de Aceite de Citronella y N,N-Dietiltoluamida

Tesis de la Facultad de Ciencias Químicas

De la Universidad Católica de Córdoba conforme

A los requisitos para obtener el título de Farmacéutico

Por

Carreras Alejandro

Universidad Católica de Córdoba

2015

Director de Trabajo Final
Farmacéutica González, Virginia

Comisión de Trabajo Final
Doctora Carpinella, Cecilia
Magíster Zaragoza, Mariano Hugo

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Católica de Córdoba

DEDICATORIA

A mis padres: Oliver, Laura Silvina y Carreras, Olindo Alberto que fueron mis pilares durante toda mi vida, me enseñaron y me formaron para ser lo que soy hoy, me apoyaron incondicionalmente para seguir adelante siempre durante toda mi carrera con sus mejores deseos, con sus consejos y con todo su amor. Los amo.

A mi hermano: Carreras, Pablo Alberto que siempre estuvo a mi lado, y me acompañó a levantarme cada vez que necesitaba una mano.

A mis abuelos: Pérez, Dora, Bauducco, Gladys y Oliver, Néstor que siempre tuvieron fe en mí con sus mejores deseos para concluir esta etapa, con su confianza plena y su apoyo incondicional. Los amo.

A mi abuelo: Carreras, Olindo que me guio desde el cielo siempre para seguir adelante y encontrar el camino correcto.

Carreras, Alejandro

AGRADECIMIENTOS

A mi Directora de tesis y amiga: González, Virginia que me ayudo y me acompaño para terminar esta investigación con sus mejores deseos.

A mis profesores de la Universidad: porque me ensaaron todo lo que se y me guiaron en todos estos años.

A mis amigos y compañeros: por acompañarme y por hacer de esta una hermosa etapa, me llevo los mejores recuerdos de todos.

A mi novia: Rangil Silva DibAshur, Luz María por acompañarme en este tiempo, apoyarme a seguir adelante y tener una confianza plena en mi. Te amo.

A mis tíos y primos: por estar conmigo siempre y desearme lo mejor en toda esta etapa.

Carreras, Alejandro

ÍNDICE GENERAL

1. Marco Teórico	1
1.1 Introducción	1
1.2 Desarrollo de formula	2
1.3Principios Activos	4
1.4Mecanismo de Acción	8
1.5Precauciones	8
1.6 Problema	8
1.7 Alcance	9
1.8 Objetivos Generales	9
1.9 Objetivos Específicos	9
2. Materiales y Métodos	10
2.1 Estudio de estabilidad	10
2.1.1 Desarrollo del estudio de estabilidad	12
2.2 Control de Calidad Físico	13
3. Detalles de Elaboración	16
3.1 Formulación Cualitativa y Cuantitativa del repelente con DEET	16
3.1.1 Descripción de los componentes para el repelente con DEET	17
3.1.2 Proceso de Fabricación para un litro de repelente con DEET	20
3.2 Formulación Cualitativa y Cuantitativa del repelente con Citronella	27
3.2.1 Descripción de los componentes para el repelente con Citronella	28
3.2.2 Proceso de Fabricación para un litro de repelente con Citronella	32
3.3 Diagrama de flujo de la Elaboración de ambos repelentes	36
4. Resultados y Discusión	37
5. Conclusión	38
6. Bibliografía	39

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

%v/v: porcentaje volumen en volumen que significa 100ml de soluto en 100 ml de solución.

CAS: Chemical Abstracts Service.

DEET: N,N-Dietiltoluamida.

g: Gramos.

hs: Horas.

INCI: Nomenclatura internacional de ingredientes de cosméticos.

L: Litros.

min: Minutos.

mL: Mililitros.

NTU: Unidades nefelométrica de Turbidez.

pH: Grado de Acidez.

Vto.: Vencimiento.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del DEET

Figura 2. Como cambia el tiempo de protección en función de la concentración.

Figura 3. *Cymbopogon Winterianus*

Figura 4. Componentes mayoritarios del Aceite de Citronella

Figura 5. Grafica de regresión lineal del pH de la solución de DEET, valorado en función del tiempo, con límites superiores e inferiores de aceptación

Figura 6. Grafica de regresión lineal de la Turbidez de la solución de DEET, valorado en función del tiempo, con límites superiores e inferiores de aceptación

Figura 7. Grafica de regresión lineal del pH de la solución de Aceite de Citronella, valorado en función del tiempo, con límites superiores e inferiores de aceptación

Figura 8. Grafica de regresión lineal de la Turbidez de la solución de Aceite de Citronella, valorado en función del tiempo, con límites superiores e inferiores de aceptación

Figura 9. Estructura del DEET

Figura 10. Estructura del Miristato de Isopropilo

Figura 11. Estructura del Alcohol Etílico

Figura 12. Materias primas utilizadas en la preparación del Repelente con DEET

Figura 13. Pulverizar con alcohol 96°

Figura 14. Limpieza de la mesada

Figura 15. Pulverizar con Acido Acético 3%v/v

Figura 16. Repasar con trapo limpio

Figura 17. Antisépticos utilizados para la limpieza del material de vidrio y la mesada

Figura 18. Enjuagar el material de vidrio con agua

Figura 19. Rociar con alcohol 70°

Figura 20. Medición del DEET

Figura 21. Medición de los excipientes

Figura 22. Repelente listo y envasado

Figura 23. Estructura del Limoneno y Citronelal

Figura 24. Estructura de la Glicerina

Figura 25. Estructura del Alcohol Etílico

Figura 26. Estructura del Agua

Figura 27. Materias primas utilizadas en la preparación del repelente con Citronella

Figura 28. Mezcla de la glicerina y el agua

Figura 29. Mezcla de los excipientes a utilizar

Figura 30. Repelente listo y envasado

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características organolépticas y Físicas del Repelente con DEET

Tabla 2. Características organolépticas y Físicas del Repelente con Citronella

RESUMEN

En este trabajo se investigo acerca de la acción repelente de la Dietiltoluamida (DEET), un compuesto sintético y de un extracto natural de Aceite de Citronella, ambos preparados en forma de loción.

Se prepararon dos formulaciones en concentración de 25%v/v para DEET y 5%v/v para Aceite de Citronella, a estas lociones repelentes se las analizaron durante seis meses, para evaluar su estabilidad en función del tiempo.

En cuanto a los estudios de calidad que se efectuaron se midió el pH, la turbidez y se observo las características organolépticas de las lociones, obteniéndose resultados prometedores lo que nos llevo a concluir que las formulaciones se podrían realizar ya que serían estables y de acuerdo a la investigación bibliográfica serian efectivas como repelentes.

Palabras Claves: Aceite de Citronella, DEET, Dietiltoluamida, Loción Repelente, Repelente de mosquitos.

1. Marco Teórico

1.1 Introducción

Las propiedades de las plantas han sido utilizadas desde la antigüedad con fines medicinales, insecticidas y para repeler, aunque fuese momentáneamente, la picadura de insectos, sirviendo algunas como precursoras de los insecticidas que hoy conocemos en la actualidad (Leyva et al., 2012).

Por definición, los repelentes son productos destinados a ahuyentar a los insectos, con el objeto de evitar, o por lo menos disminuir, las picaduras y los demás inconvenientes que su presencia puede provocar (ANMAT, 2013). Un buen repelente debería tener:

- Eficacia repelente contra una o varias especies de insectos.
- Relativa no toxicidad, y carencia de actividad alérgica.
- Duración del efecto adecuado a las circunstancias y su uso.
- Olor aceptable.
- Tendencia mínima a ensuciar o dañar la ropa.
- Estabilidad en las condiciones de almacenamiento prevista.
- Aceptabilidad general cosmética y facilidad de aplicación.
- Costos razonables.

Hoy en día, se comercializa repelentes sintéticos y naturales o mezcla de ellos. El más conocido es el DEETes el más eficaz y persistente en la piel. No se utiliza en la agricultura y, por lo tanto, no se encuentra presente en los alimentos. Se descompone lentamente en el suelo y con bastante rapidez en la atmósfera. Algunos repelentes basados en plantas son comparables con los sintéticos aunque tiendan a ser de menor duración. Entre las plantas productoras de aceites esenciales, con actividad repelente,

se han estudiado las pertenecientes a géneros, como *Cymbopogonspp.*, *Eucalyptusspp.* y *Ocimumspp.* Estas plantas han sido tradicionalmente utilizadas para repeler a los mosquitos en zonas selváticas como el Amazonas. Estos géneros producen la mayoría de los repelentes naturales utilizados en el mundo (Leyva et al., 2012).

La forma farmacéutica que se propone para su preparación es en Loción que viene del latín “lotio”, que significa “levadura”, son formas farmacéuticas líquidas o semisólidas que pueden presentar diferentes grados de viscosidad a temperatura ambiente, poseen uno o más principios activos: destinadas generalmente a ser aplicadas sobre la piel, lo cual se realiza con diferentes objetivos tales como el de mejorar su funcionamiento, apariencia u otras funciones.

Clasificación de lociones

Las lociones pueden clasificarse desde diferentes puntos de vista:

- De acuerdo al lugar de aplicación: lociones faciales, lociones para el cuello y lociones para manos y cuerpo.
- Según su efecto: tónicas, astringentes, emolientes, estimulantes, blanqueadoras y medicinales.
- De acuerdo a su forma de presentación: emulsiones, soluciones y suspensiones.

1.2 Desarrollo de la Formula

El desarrollo de la fórmula es donde se realizan los estudios necesarios para que de la combinación del principio activo y excipientes resulte un producto con las

características requeridas, dentro de las cuales podemos citar la estabilidad, eficacia, funcionabilidad y seguridad.

Tras el estudio preliminar de las características físicas y químicas del principio activo llamada fase de pre formulación empieza la fase de formulación, es decir los estudios exigidos para que de la combinación entre principio activo y excipientes resulte un producto con las características requeridas.

En el desarrollo de la fórmula deben identificarse los atributos que son críticos para la calidad del principio activo del producto, teniendo en consideración el uso previsto.

La información procedente de diseños formales experimentales puede ser útil en la identificación de la interacción de variables críticas que podrían ser importantes para garantizar la calidad del principio activo del producto.

Para destacar la evolución del concepto de diseño inicial hasta el diseño final, es necesario tener en cuenta:

- La elección de los componentes del producto cosmético (por ejemplo propiedades del principio activo, excipientes)
- Proceso de fabricación
- Los conocimientos adquiridos en el desarrollo de productos cosméticos similares.

Los rangos de los excipientes incluidos en la fórmula debe estar justificada en esta fase; esta justificación a menudo puede estar basado en la experiencia adquirida durante el desarrollo o la fabricación. Las características de diseño especiales para el cosmético deben ser identificadas y las razones deben ser expuestas para su uso (Alvarezzy Ochoa, 2013).

1.3 Principios Activos

Uno de los principios activos es la N,N-Dietiltoluamida:

DEET es el nombre común para N, N-Dietiltoluamida, un repelente de insectos multiuso registrado para la aplicación directa sobre la piel humana, el vestido, las mascotas del hogar, carpas y mosquiteros, con el fin de repeler insectos. Fue desarrollado y patentado por el ejército de los EE.UU. en 1946 para su uso por personal militar en áreas infestadas de insectos y tuvo su primera utilización masiva durante la guerra de Vietnam. Se registró en los EE.UU. para su uso por el público en general en 1957 y ha sido reconocido desde entonces como uno de los pocos compuestos eficientes contra las picaduras de mosquitos. Es el ingrediente activo más común de los repelentes contra insectos. Sin embargo, se sabe relativamente poco de la manera en que el compuesto funciona en realidad y si bien es cierto que los productos que contienen DEET son beneficiosos como repelentes de insectos, también se han asociado con la aparición de reacciones dérmicas y neurológicas en los seres humanos.

Datos de toxicidad aguda: En el año 1998 y luego de completar una nueva evaluación completa del DEET, la EPA (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos) concluyó en que, siempre y cuando el consumidor siga las instrucciones de la etiqueta y tome las precauciones adecuadas, los repelentes contra insectos que contienen DEET no presentan un riesgo para la salud. La aplicación dérmica, a dosis recomendada, puede dar lugar a efectos alérgicos locales. Los soldados que se aplicaron soluciones de 50 o 75 % de DEET han manifestado desde lesiones de irritación dérmica localizadas. También se han registrado cuadros de irritación de la piel y de las membranas mucosas con sensación de entumecimiento o quemazón de los labios, entre trabajadores de jardines y parques.

Existen registros de efectos neurológicos variados, incluyendo algunos casos de convulsiones y encefalopatía, en este último caso relacionados con la deficiencia genética de ornitincarbamoiltransferasa, de incidencia infrecuente. Una reciente

investigación realizada en Francia sugiere un mecanismo posible por el cual el DEET afecta el sistema nervioso, resultaría un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, vinculada con la transmisión del impulso nervioso, según resultados obtenidos in vitro en preparaciones con tejido nervioso, tanto de insectos como de animales superiores. Los insecticidas carbamatos emplean el mismo mecanismo de acción y, cuando se combinaron con DEET en estos experimentos, aumentaron la toxicidad. En el mercado local el DEET se presenta en concentraciones al 7, el 20 y el 25 %. La diferencia entre las distintas concentraciones se vincula con la persistencia de su efecto repelente y con los límites de su indicación de uso según edad y características del usuario. En consonancia con la Organización Mundial de la Salud, la Academia Americana de Pediatría recomienda que los repelentes que se utilizan para niños menores de 12 años no tengan una concentración de DEET mayor de 20%, descartar el uso de este activo en menores de seis meses y no ser aplicado más de una vez al día y por cortos periodos de tiempo.

En un estudio en el que se examinó la duración del efecto de las diferentes concentraciones de DEET para repeler los mosquitos, se comprobó que esta variaba entre 1 hora y media a 5 horas en forma directamente proporcional con el incremento en la concentración; sin embargo, en condiciones normales de exposición, la duración de la protección depende no solo de la concentración, sino de variables como temperatura ambiente, la transpiración y la exposición al agua.

La toxicidad parece estar directamente relacionada con la concentración del producto (Digon et al., 2011).

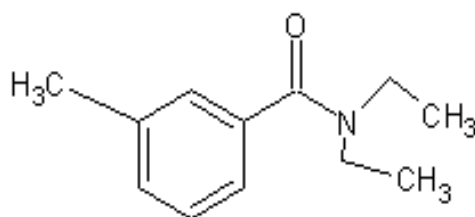


Figura 1. Estructura del DEET

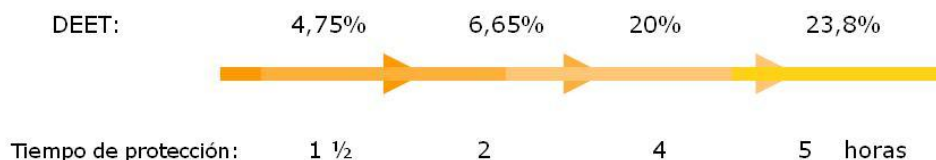


Figura 2. Como cambia el tiempo de protección en función de la concentración.

Fuente:

<http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=819>

El otro principio activo es el Aceite de Citronella:

Citronella es el nombre popular del *Cymbopogon* spp., una gramínea de origen asiático que puede alcanzar más de un metro y medio de altura, de hojas rectas, anchas y huecas, más conocida en todo el mundo como lemongrass por su aroma característico. La planta se ha utilizado en cocina, perfumería, asociado con fertilizantes, como repelente y constituye uno de los aceites esenciales mas comercializados en el mundo, con un volumen de producción anual de varios miles de toneladas.

De las especies *nardus* (Citronella de Ceilán) y *winteriana* (Citronella de Java) se obtiene este aceite esencial, que recién extraído de las hojas es un líquido amarillento, en el que pueden identificarse varios compuestos (Geraniol, Neral, Terpenos, Citronelal, Limoneno) y que se conoce mundialmente por su efecto repelente de mosquitos. Su mecanismo de acción se explica más adelante en el punto 3.3 Mecanismo de acción.

Sus principales ventajas son su efectividad, baja toxicidad, alta tolerancia y su agradable olor, que lo posiciona incluso como ingrediente principal en esencias utilizadas, con el mismo fin, como aromatizantes ambientales en inciensos, velas, o aceites. Como repelente de uso personal es adecuado para niños pequeños y mujeres embarazadas, aunque presenta el inconveniente de tener una eficiencia limitada y de

no mantener su acción durante mucho tiempo. Suele combinarse con otros compuestos en la formulación de repelentes.

Es el aceite obtenido por la destilación de vapor de las partes aéreas frescas o parcialmente secas de varias especies del genero *Cymbopogonspp*, presenta una actividad repelente entre 30 minutos a 2hs.



Figura 3. *Cymbopogon Winterianus*

Fuente:

<http://davesgarden.com/guides/pf/showimage/175903/#b>

Su Composición química:

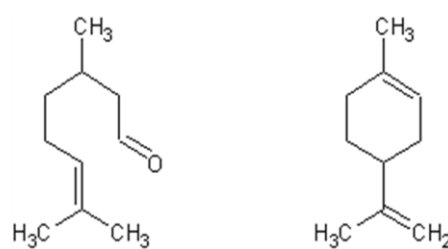
Citronelal: 30.0 %-45.0 %

Limoneno: 1.0 %-5.0 %

Acetato de citronelil: 2.0 %-4.0%

Neral: Máximo 2.0%

Geranial: Máximo 2.0%



Citronelal

Limoneno

Figura 4. Componentes mayoritarios del Aceite de Citronella

1.4 El mecanismo de acción

Los repelentes bloquean los receptores del ácido láctico y al ser aplicadas sobre la piel pueden conjugarse con las partes oleosas del manto aéreo debido a la afinidad apolar de su naturaleza química, a la vez el CO₂ y el vapor de agua crean una atmósfera gaseosa necesaria para que estas queden retenidas sobre la piel creando así un efecto desagradable sobre las terminaciones sensitivas de los insectos, así como un bloqueo de la percepción química que utilizan para orientarse, evitando sus picaduras y las enfermedades que ellos ocasionan (Otiniano y Roldan, 2014).

1.5 Precauciones

Irritante ocular y de piel lesionada. Conservar en lugar fresco y al abrigo de la luz. Antes de usar por primera vez, aplicar una pequeña porción del antebrazo. En caso de aparecer enrojecimiento o ardor, indica que el producto no puede ser usado en esa persona. No aplicar en niños menores de 6 meses. Se recomienda a niños menores de 12 años no aplicar más de tres veces por día (ANMAT, 2013).

1.6 Problema

¿Es posible obtener un Repelente que sea estable por más de un año conservando sus características físicas, a partir de DEET y otro de Aceite de Citronella?

1.7 Alcance

“La elaboración de los repelente será destinada a la provisión de los establecimientos sanitarios ya que los mismos son eficaces contra mosquitos comunes, ácaros, pulgas, garrapatas y además a la venta libre”.-

1.8 Objetivos Generales

- Desarrollar los repelentes en el laboratorio y analizar su estabilidad evaluando sus características físicas.-
- Elaborar para cada uno, su respectiva monografía.-

1.9 Objetivos Específicos

- Analizar las diferentes técnicas para la elaboración de ambos repelentes.
- Recompilar información sobre la eficacia y el mecanismo de acción de los principios activos como repelentes.-

2. Materiales y Métodos

Se prepararon dos soluciones, una a partir de DEET y la otra a partir de Aceite de Citronella, a ambas se le realizara un análisis físico durante un periodo de 6 meses.

En cuanto al análisis físico se midió el pH, la turbidez y las características organolépticas.

2.1 Estudio de estabilidad:

- Evaluación organoléptica:

Tienen el objetivo de verificar alteraciones en los caracteres que hacen de la formulación un producto agradable de utilizar para los destinatarios; se analiza también, separación de fases, precipitación y turbiedad.

De un modo general, se evalúan mediante observación directa:

- ✓ **Aspecto:** Liquido con ausencia de partículas extrañas
 - Se considera ccuerpos extraños a todas las partículas extrañas que pueden encontrarse en un fluido o en una forma cosmética y ser consideras como elementos impuros.
- ✓ **Color:** Incoloro.
 - Esta es una diferenciación visible característica, impartida por algunos cosméticos con los siguientes propósitos: Efecto estético, fácil de identificar, efecto de enmascaramiento.

✓ **Olor:** Característico a Citronella.

- Turbidimetria:

Es una técnica analítica basada en la dispersión de la luz por partículas en suspensión en el seno de una disolución. En esta se determina la cantidad de luz retenida por la materia en suspensión (Hernández y González, 2002).

El valor de la medición debe ser cero \pm 2 NTU para el repelente con DEET y él para el repelente con Citronella 7 ± 1 NTU (Unidades Nefelométrica de turbidez).

- Determinación potenciométrica:

Se va a realizar con un pHímetro marca "Hanna Instruments modelo HI 98103" con un rango de pH entre 0-14.

Es la medida de acidez o alcalinidad de una solución que puede definirse como el logaritmo inverso de la concentración de iones hidrógeno.

El valor de la determinación debe encontrarse entre 6-7 para ambos repelentes.

2.1.1 Desarrollo del estudio de estabilidad:

Se produce un lote de 2500mL de repelente, serán envasados en botellas 250mL con tapa con pulverizadora rosca, 6 serán utilizados para los análisis de estabilidad y 4 serán guardados como contra muestra.

Periodo de estudio: 6 meses

Frecuencia de análisis: 0, 30, 60, 90, 120 y 180 días.

Análisis efectuados:

- a) Caracteres organolépticos
- b) pH
- c) Turbidez

2.2 Control de Calidad Físico

Tabla 1. Características organolépticas y Físicas del Repelente con DEET

Repelente con DEET	Tiempo 0	Tiempo 30 días	Tiempo 60 días	Tiempo 90 días	Tiempo 120 días	Tiempo 180 días
Aspecto	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Citronella	Citronella	Citronella	Citronella	Citronella	Citronella
pH	6.84	6.85	6.84	6.84	6.83	6.84
Turbidez	0.557	0.558	0.557	0.556	0.557	0.558

Tabla 2. Características organolépticas y Físicas del repelente con Citronella

Repelente con Citronella	Tiempo 0	Tiempo 30 días	Tiempo 60 días	Tiempo 90 días	Tiempo 120 días	Tiempo 180 días
Aspecto	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Olor	Citronella	Citronella	Citronella	Citronella	Citronella	Citronella
pH	6.55	6.54	6.55	6.53	6.55	6.54
Turbidez	7.51	7.50	7.52	7.51	7.51	7.52

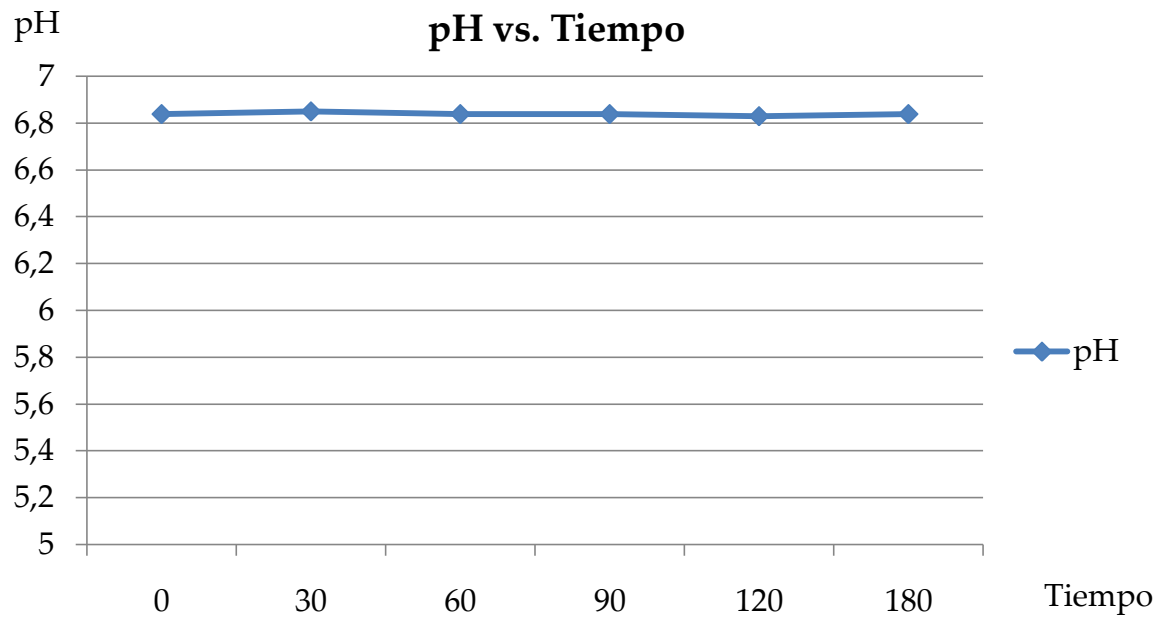


Figura 5. Grafica de regresión lineal del pH de la solución de DEET, valorado en función del tiempo, con límites superiores e inferiores de aceptación

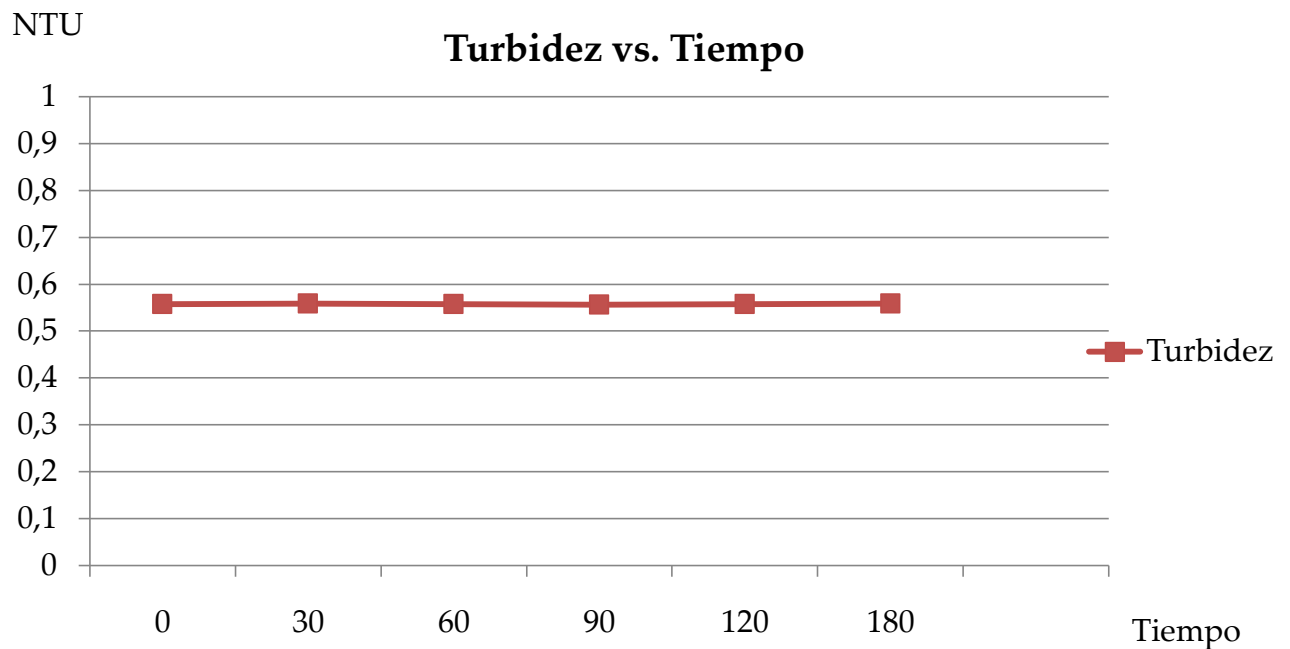


Figura 6. Grafica de regresión lineal de la Turbidez de la solución de DEET, valorado en función del tiempo, con límites superiores e inferiores de aceptación

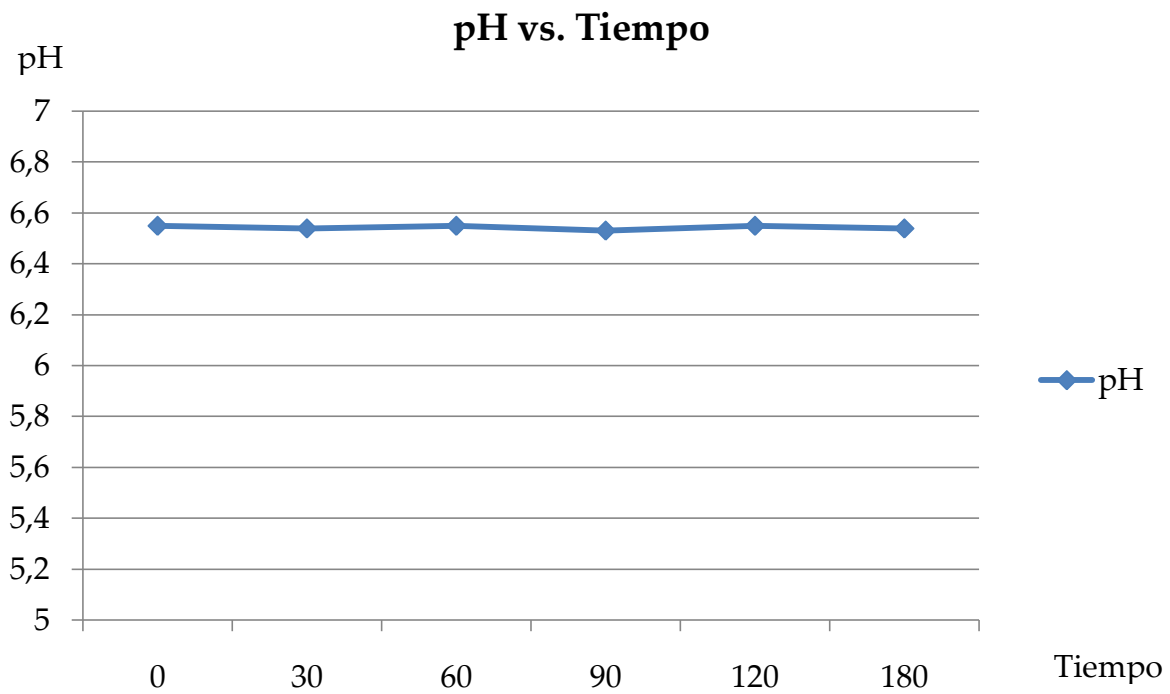


Figura 7. Grafica de regresión lineal del pH de la solución de Aceite de Citronella, valorado en función del tiempo, con límites superiores e inferiores de aceptación

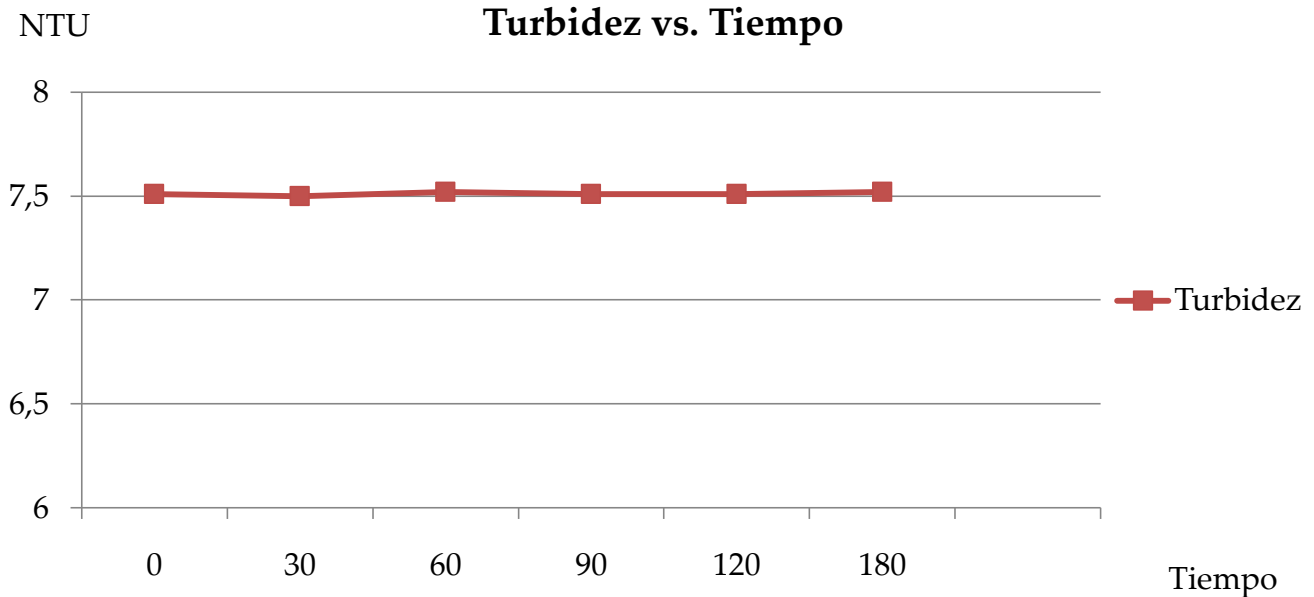


Figura 8. Grafica de regresión lineal de la Turbidez de la solución de Aceite de Citronella, valorado en función del tiempo, con límites superiores e inferiores de aceptación

3. Detalles de Elaboración

3.1 Formulación Cualitativa y Cuantitativa del repelente con DEET para 100ml

Materia prima	Cantidad	Unidad
DEET	25	mL
Miristato de isopropilo	20	mL
Fijador	0,5	mL
Esencia de Citronella	1	mL
Etanol 96°	53,5	mL

Formulación Cualitativa y Cuantitativa del repelente con DEET para 1000ml

Materia prima	Cantidad	Unidad
DEET	250	mL
Miristato de isopropilo	200	mL
Fijador	5	mL
Esencia de Citronella	10	mL
Etanol 96°	535	mL

3.1.1 Descripción de los componentes para el repelente con DEET

PRINCIPIO ACTIVO

- DEET:

Nombre IUPAC: N,N-DIETILTOLUAMIDA.

Sinónimos: N,N-Dietil-3-metilbenzamida.

Formula Molecular: C₁₂H₁₇NO.

Peso Molecular: 191,27g/mol.

CAS N°: 134-62-3

Características Fisicoquímicas: Líquido oleoso, incoloro o ligeramente amarillento, con olor característico. Prácticamente insoluble en agua y en glicerina, muy soluble en alcohol y en propilenglicol. Con una densidad de 0,996g/mL y un índice de refracción de 1,5206(FNA, 2003).

Fundamento en la formulación: Principio Activo.

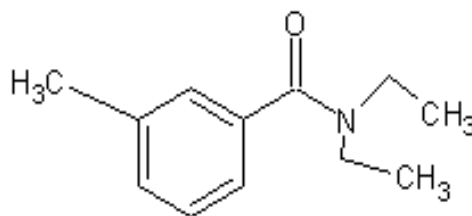


Figura 9. Estructura del DEET

EXCIPIENTES

Los excipientes elegidos, su concentración y sus características pueden influir en el rendimiento del producto (por ejemplo, la estabilidad) o proceso de manufactura debe ser considerado en relación con la función respectiva de cada excipiente. Esto debería incluir todas las sustancias utilizadas en la fabricación de un cosmético, ya sea que aparezcan en el producto terminado o no (por ejemplo coadyuvantes de elaboración). La compatibilidad de excipientes con otros excipientes, debe ser establecido. La capacidad de los excipientes para proporcionar su funcionabilidad prevista, y para realizar todas las funciones el producto destinado, la vida útil, también deben demostrarse. La información sobre rendimiento de excipiente utilizado, según proceda, para justificar la elección y calidad de los atributos del excipiente y para apoyar la justificación del cosmético.

- **Miristato de Isopropilo**

Nombre IUPAC: Acido 1-metiletil tetradecanoico

INCI: Isopropylmyristate.

Formula Molecular: $C_{17}H_{34}O_2$

Peso Molecular: 270,45 g/mol.

Características Fisicoquímicas: Líquido oleoso, límpido, incoloro. Inmiscible con agua, miscible en etanol 96°, cloruro de metileno, ácidos grasos y parafina. Con una densidad de 0,853 g/mL y un índice de refracción de 1,4320-1,4340 (Rowe et al., 2014).

Fundamento en la formulación: Emoliente y Vehículo.

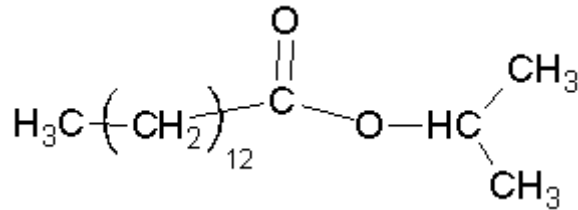


Figura 10. Estructura del Miristato de Isopropilo

- **Fijador de Perfume**

Fundamento en la formulación: Mantiene el aroma de la esencia por más tiempo.

- **Esencia de Citronella**

Fundamento en la formulación: Corrige el olor poco agradable del DEET, además produce un sinergismo con el DEETes decir, una sustancia activa repelente combinada con otra que tenga la misma acción repelente produce un mayor efecto que cada sustancias repelente individualmente, es decir, se aumenta el tiempo de protección y potencia el efecto repelente de mosquitos; aparte de ello los productos con aceites esenciales repelentes tienen la capacidad de ser eficaces y proporcionar seguridad al ser humano y al ambiente.

- **Alcohol 96º**

Nombre IUPAC: Etanol

Formula Molecular: C₂H₅OH

Peso molecular: 46.07 g/mol

CAS N°: 64-17-5

Densidad: 0,789 g/cm³

Características Fisicoquímicas: Líquido incoloro, transparente de sabor ardiente y olor agradable característico. Es inflamable y volátil. Presenta un punto de ebullición de 78°C y un punto de Fusión de 158,9°K (-114,3°C). Es miscible con agua en cualquier proporción sin producir turbiedad (FNA, 2003).

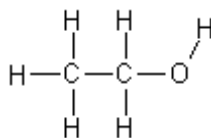


Figura 11. Estructura del Alcohol Etilico.

3.1.2 Proceso de fabricación para un litro de repelente con DEET



Figura 12. Materias Primas utilizadas en la preparación del Repelente con DEET

1. Limpiar y sanitizar el área de fabricación.

- Desinfección de superficies inanimadas

La desinfección de superficies inanimadas tiene objetivo eliminar completamente la flora patógena potencialmente depositada en ellas, como así también brindar un medio adverso para la multiplicación de la misma. Se entiende por superficie inanimada a toda superficie que este en contacto con nuestro lugar de trabajo: mesadas, superficies de aparatos, estantes, etc.

- Mesadas, Superficie de aparatos y estantes:

Se propone un procedimiento de acuerdo a la disponibilidad de los agentes desinfectantes y a su simpleza.

Procedimiento:

- A. Pulverizar la superficie con alcohol de 96°.



Figura 13. Pulverizar con alcohol 96°

- B. Con un trapo limpio, repasar toda la superficie, incluidos bordes y ángulos, quitando todos los restos orgánicos, manchas, gotas y partículas solidas que pudieran estar adheridas.



Figura 14. Limpieza de la mesada

- C. Pulverizar la superficie con una solución de ácido acético al 3%v/v. dejar en contacto por al menos 30 segundos.



Figura 15. Pulverizar con
Ácido Acético 3%v/v

D. Repasar con un trapo limpio después de los 30 segundos.



Figura 16. Repasar con trapo limpio

Tener en cuenta utilizar siempre la combinación de ambos desinfectantes ya que es la única forma de lograr una descontaminación efectiva.



Figura 17. Antisépticos utilizados para la limpieza del material de vidrio y la mesada

2. Limpiar los materiales de vidrios a utilizar.
 - a. Para este procedimiento se los enjuaga con agua libre de iones y luego se los rocía con una solución de Alcohol al 70°.



Figura 18. Enjuagar el material de vidrio con agua



Figura 19. Rociar con alcohol 70°

3. Medir la cantidad del Principio activo, 250ml de DEET, en una probeta y trasvasarlo al beacker "A".



Figura 20. Medición del DEET

4. Medir con una probeta la cantidad de los excipientes a utilizar: 200ml de Miristato de isopropilo, 5ml del fijador, 10ml de la esencia de citronella y 535ml de Alcohol etílico.



Figura 21. Medición de los excipientes

5. Colocar todos los excipientes en un beacker "B", agitando para formar una mezcla homogénea.
6. Adicionar el contenido del Beacker "B" sobre el beacker "A".
7. Envasar en envases adecuados para el repelente.



Figura 22. Repelente listo y envasado

Envase idóneo para el repelente

La elección y fundamento de la selección del sistema de cierre para el contenedor del producto, debe seleccionarse al uso previsto del producto cosmético y la idoneidad del sistema de cierre del recipiente para el almacenamiento y transporte.

La elección de los materiales para el embalaje primario debe ser justificada. Se deben considerar las interacciones que pueden ocurrir entre el producto y envase.

Para la elección de material de envase primario se debe considerar lo siguiente:

- Elección de materiales que proporcionen protección contra la luz, por ejemplo Frascos color ámbar o plásticos opacos.
- Compatibilidad de los materiales con el producto, en este caso el DEET al ser un solvente solo se puede envasar en envases PET (Tereftalato de Polietileno).
- Seguridad de los materiales seleccionados.
- Como se va aplicar como atomizador, el envase tiene que tener una bomba tipo spray.

3.2 Formula cualitativa y cuantitativa del repelente con Citronella para 100ml

Materia prima	Cantidad	Unidad
Aceite de Citronella	5	mL
Tween 80	2	mL
Glicerina	15	mL
Fijador	0,5	mL
Alcohol 96°	35	mL
Agua destilada	42,5	mL

Formula cualitativa y cuantitativa del repelente con Citronella para 1000ml

Materia prima	Cantidad	Unidad
Aceite de Citronella	50	mL
Tween 80	20	mL
Glicerina	150	mL
Fijador	5	mL
Alcohol 96°	350	mL
Agua destilada	425	mL

3.2.1 Descripción de los componentes para el repelente con Citronella

PRINCIPIO ACTIVO

- **Aceite de Citronella**

Es el aceite obtenido por la destilación de vapor de las partes aéreas frescas o parcialmente secas del genero *Cymbopogonspp.*

Características Fisicoquímicas: Líquido amarillo pálido o café de olor característico. Inmiscible en agua y miscible en alcohol. Presenta una actividad repelente entre 30min a 2hs.

Composición química:

Citronelal: 30.0 % a 45.0 %

Limoneno: 1.0 % a 5.0 %

Acetato de citronelil: 2.0 % a 4.0%

Neral: Máximo 2.0%

Geranial: Máximo 2.0%

Los Metabolitos responsables de la actividad repelente son la Citronelal y el Limoneno(FNA, 2003).

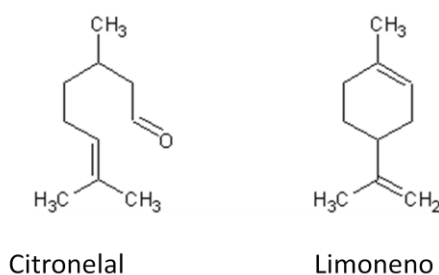


Figura 23. Estructura del Limoneno y Citronelal

EXCIPIENTES

Los excipientes elegidos, su concentración y sus características pueden influir en el rendimiento del producto (por ejemplo, la estabilidad) o proceso de manufactura debe ser considerado en relación con la función respectiva de cada excipiente. Esto debería incluir todas las sustancias utilizadas en la fabricación de un cosmético, ya sea que aparezcan en el producto terminado o no (por ejemplo coadyuvantes de elaboración). La compatibilidad de excipientes con otros excipientes, debe ser establecido. La capacidad de los excipientes para proporcionar su funcionabilidad prevista, y para realizar todas las funciones el producto destinado, la vida útil, también deben demostrarse. La información sobre rendimiento de excipiente utilizado, según proceda, para justificar la elección y calidad de los atributos del excipiente y para apoyar la justificación del cosmético.

- **Tween 80**

Nombre IUPAC: Polioxietilen(20)sorbitanmonooleato

Sinónimos: Polisorbato 80; Alkest TW 80

Formula Molecular: $C_{64}H_{124}O_{26}$

CAS N°: 9005-65-6

Peso Molecular: 1310g/mol

Características Fisicoquímicas: Líquido aceitoso de color amarillo a ámbar. En agua produce una solución inodora y prácticamente incolora. Muy soluble en agua; soluble en acetato de etilo y alcohol; insoluble en aceite mineral. Cuya densidad tiene que estar entre 1,06 y 1,09, en solución su pH debe ser 2,2(FNA, 2003).

Fundamento en la elaboración: Tensioactivo.

- **Glicerina**

Nombre IUPAC: 1,2,3-propanotriol

Sinónimos: Glicerol; Propanotriol; 1,2,3-Trihidroxipropano

Formula estructural: $C_3H_8O_3$

CAS N°: 56-81-5

Peso Molecular: 92,09382g/mol

Características Fisicoquímicas: es un líquido viscoso, incoloro, inodoro y dulce de una pureza 99,7%. Es higroscópico (absorbe agua del aire) por poseer grupos hidróxidos. Se disuelve en alcohol, pero es insoluble en éter y muchos otros disolventes orgánicos. Cuya densidad es de 1,261 g/cm³, Su punto de fusión es 17.8°C, su punto de ebullición con descomposición es a 290°C (FNA, 2003).

Fundamento en la elaboración: Cosolvente.

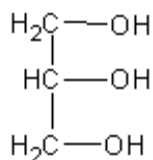


Figura 24. Estructura de la Glicerina

- **Alcohol 96°**

Nombre IUPAC: Etanol

Formula Molecular: C_2H_5OH

Peso molecular: 46.07 g/mol

CAS N°: 64-17-5

Densidad: 0,789 g/cm³

Características Fisicoquímicas: Líquido incoloro, transparente de sabor ardiente y olor agradable característico. Es inflamable y volátil. Presenta un punto de ebullición de 78°C y un punto de Fusión de 158,9°K (-114,3°C). Es miscible con agua en cualquier proporción sin producir turbiedad(FNA, 2003).

Fundamento en la elaboración: Vehículo

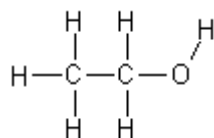


Figura 25. Estructura del Alcohol Etílico.

- **Agua destilada**

Peso Molecular: 18g/mol

Formula Molecular: H₂O

Características Fisicoquímicas: es un líquido incoloro, inodoro e insípido. Cuyo pH en solución es 5.5 +/- 2. Miscible con etanol en todas sus proporciones y se lo utiliza generalmente como solvente.

Fundamento en la elaboración: Vehículo



Figura 26. Estructura del Agua

- **Fijador**

Fundamento en la formulación: Mantiene el aroma de la esencia por más tiempo.

3.2.2 Proceso de fabricación para un litro de repelente con Citronella



Figura 27. Materias primas utilizadas en la preparación del repelente con Citronella

1. Limpiar y sanitizar el área de fabricación. (Ver figuras en el apartado Limpiar y sanitizar el área de fabricación en el punto 3.1.2 proceso de fabricación para un litro de repelente con DEET)
 - Desinfección de superficies inanimadas

La desinfección de superficies inanimadas tiene objetivo eliminar completamente la flora patógena potencialmente depositada en ellas, como así también brindar un medio adverso para la multiplicación de la misma. Se entiende por superficie inanimada a toda superficie que este en contacto con nuestro lugar de trabajo: mesadas, superficies de aparatos, estantes, etc.

- Mesadas, Superficie de aparatos y estantes:

Se propone un procedimiento de acuerdo a la disponibilidad de los agentes desinfectantes y a su simpleza.

Procedimiento:

1. Pulverizar la superficie con alcohol de 96°.
2. Con un trapo limpio, repasar toda la superficie, incluidos bordes y ángulos, quitando todos los restos orgánicos, manchas, gotas y partículas solidas que pudieran estar adheridas.
3. Pulverizar la superficie con una solución de ácido acético al 3%v/v. dejar en contacto por al menos 30segundos.
4. Repasar con un trapo limpio.

Tener en cuenta utilizar siempre la combinación de ambos desinfectantes ya que es la única forma de lograr una descontaminación efectiva.

2. Limpiar los materiales de vidrios a utilizar.(Ver figuras en el apartado Limpieza de los materiales de vidrio en el punto 3.1.2 proceso de fabricación para un litro de repelente con DEET)
 - a. Para este procedimiento se los enjuaga con agua libre de iones y luego se los rocía con una solución de Alcohol al 70°.
3. Medir la cantidad del Principio activo, 50ml de Aceite de Citronella, en una probeta y trasvasarlo al beacker "A".
4. Medir con una probeta la cantidad de los excipientes a utilizar: 20ml de Tween 80, 150ml de Glicerina, 5ml del fijador, 350ml de Alcohol etílico y 425ml de agua destilada.

5. Colocar en un beacker "B" la glicerina con el agua, agitando para formar una mezcla homogénea.



Figura 28. Mezcla de la glicerina y el agua

6. Colocar en un Beacker "C" el Tween 80, el fijador y el alcohol etílico, mezclar hasta formar una mezcla homogénea.



Figura 29. Mezcla de los excipientes a utilizar

7. Adicionar el contenido del Beacker "C" sobre el beacker "A" y luego el beacker "B" en la mezcla, agitar hasta formar una mezcla homogénea.
8. Envasar en envases adecuados para el repelente.



Figura 30. Repelente listo y envasado

Envase idóneo para el repelente

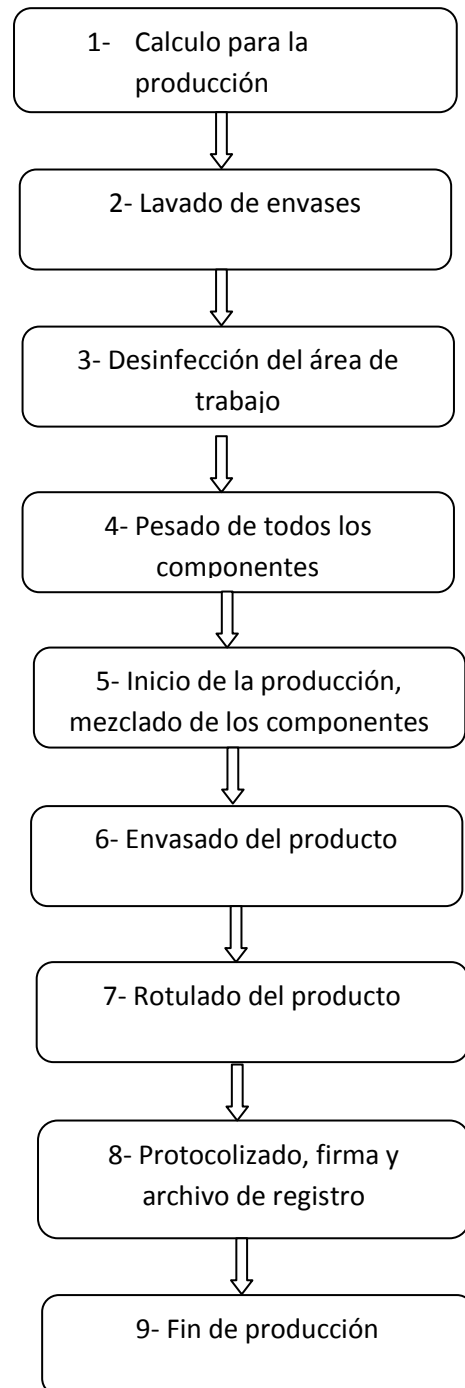
La elección y fundamento de la selección del sistema de cierre para el contenedor del producto, debe seleccionarse al uso previsto del producto cosmético y la idoneidad del sistema de cierre del recipiente para el almacenamiento y transporte.

La elección de los materiales para el embalaje primario debe ser justificada. Se deben considerar las interacciones que pueden ocurrir entre el producto y envase.

Para la elección de material de envase primario se debe considerar lo siguiente:

- Elección de materiales que proporcionen protección contra la luz, por ejemplo Frascos color ámbar o plásticos opacos.
- Compatibilidad de los materiales con el producto, en este caso el Aceite de citronella y los demás componentes son compatibles con la mayoría de los plásticos.
- Como se va aplicar como atomizador, el envase tiene que tener una bomba tipo spray.

3.3 Diagrama de flujo de la Elaboración de ambos repelentes



4. Resultados y Discusión

De acuerdo a los resultados, se puede determinar que el producto CUMPLE con los requisitos preestablecidos y a través de un análisis de Extrapolación calculando la constante de velocidad de degradación se determina que el tiempo durante el cual el producto permanecerá sin cambios es mayor a un año contando a partir de la fecha de elaboración.-

5. Conclusiones

Conforme a los estudios realizados y a los resultados obtenidos, llegamos a determinar que la fórmula propuesta para desarrollar los repelentes es la adecuada, ya que conserva sus características y no se mostraron cambios durante los análisis.-

6. Bibliografía

Alvarez H., Ochoa M. Formulación de una “Loción repelente” utilizando como principio activo aceite esencial de *Eucalyptus globulus* (eucalipto) y perfume de Citronella. 2013. Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador, pp. 24

ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica. Recomendaciones para la utilización de repelentes. 2013. Buenos Aires, Argentina.

Disponible en: URL: <http://www.anmat.gov.ar/Domisaneitarios/repelentes.pdf>

Digon A., Husni A., Piola J. Actualización sobre productos repelentes de uso externo. Servicio de toxicología del sanatorio de niños. 2011. Rosario, Argentina.

Disponible

en: URL: <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=819>

Hernández L., González C. Introducción al análisis instrumental. 2002. Editorial Ariel, Barcelona, España, pp. 43.

Leyva M., Castex M., Montada D., Quintana F., Lezcano D., Marquetti M., Companioni A., Anaya J., González I. Actividad repelente de formulaciones del aceite esencial de *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake (Myrtales: Myrtaceae) en mosquitos. 2012. Anales de biología, Universidad de Murcia, Cuba, pp. 51

Ministerio de Salud de la Nación. Secretaria de políticas, regulación y relaciones sanitarias. Farmacopea Nacional Argentina. 7^a ed. 2003. Buenos Aires, Argentina.

Otiniano G., Roldan J. Actividad repelente y tiempo de protección experimental del aceite del endospermo de *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) en *Aedes aegypti*. 2014. Universidad Nacional de Trujillo, Perú, pp. 2

Rowe R., Sheskey P., Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2009. Editorial Pharmaceutical Press, London, United Kingdom, pp. 348.

